α-酮戊二酸的生理功能及其在动物生产中的应用[1]

陈家顺[1,2] 苏文璇[3] 康宝聚[1,2] 赵玉蓉[1] 符晨星[1,4] 姚 康[1,2*]

(1.湖南农业大学动物科学技术学院，长沙 410128；2.中国科学院亚热带农业生态研究所，亚热带农业生态过程重点实验室，湖南省畜禽健康养殖工程技术中心，长沙 410125；3.衡阳师范学院生命科学与环境学院，衡阳 421002；4.湖南农业大学，湖南省植物功能成分利用协同创新中心，长沙 410128)

摘 要：α-酮戊二酸(AKG)是三羧酸循环中的中心物质，也是氨基酸和碳水化合物代谢的桥梁。AKG 作为铵离子清除剂，是提供谷氨酰胺的来源，能够促进肌肉蛋白质合成和抑制蛋白质降解，并为胃肠道细胞提供能量代谢的燃料。AKG 可以通过脯氨酰-4-羟化酶产生脯氨酸，增加胶原蛋白合成，促进骨骼系统发育。此外，AKG 可以抑制 ATP 合成酶和雷帕霉素靶蛋白，延长线虫的寿命。AKG 不仅延长寿命，而且延迟与年龄相关的疾病。另外，AKG 在消除毒性、提高耐寒性、缓解氧化应激损伤以及促进人类多潜能干细胞分化等方面具有关键作用。本文旨在对 AKG 的生理功能及其在动物生产领域的应用进行综述，以促进人们对 AKG 的理解，为 AKG 在动物营养调控和生产实践中的应用提供理论依据。

关键词：α-酮戊二酸；蛋白质合成；骨骼发育；免疫系统；生理功能；动物生产

中图分类号：S816　　文献标识码：A　　文章编号：

一直以来，对于可能影响代谢过程中关键营养素的研究是有限的，目前主要是集中在脂肪酸、维生素、微量元素、核酸和特定氨基酸等方面。此外，针对动物营养的研究，已经开始通过探讨调节代谢过程来发挥组织器官特异性效应，而不是简单地改善营养。α-酮戊二酸(alpha-ketoglutarate，AKG)是三羧酸(tricarboxylic acid，TCA)循环的中心物质，且在细胞能量代谢中具有关键作用。在细胞代谢中，AKG 的产生和分解涉及各种代谢途径。在 TCA 循环中，异柠檬酸在异柠檬酸脱氢酶作用下氧化脱羧生成 AKG，也可以通过 AKG 脱氢酶(TCA 循环关键酶)脱羧基化为 AKG、琥珀酰辅酶 A 和二氧化碳（CO_2）。而谷氨酸可以通过谷氨酸脱氢酶脱氨作用或者转氨基作用生成 AKG。另外，AKG 在溶液中具有良好稳定性和溶解

收稿日期：2018–03–29
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（31702126）；湖南省研究生科研创新项目（CX2017B348）；湖南省教育厅科学研究项目优秀青年项目(17B121)；湖南农业大学省级优秀博士学位论文培育基金项目(YB2017002)；湖南省“湖湘青年科技创新人才”项目（2015RS4053）；中科院“百人计划”项目
作者简介：陈家顺（1988—），男，安徽亳州人，博士研究生，从事动物营养生理代谢与调控研究。E-mail: 730273902@qq.com
*通信作者：姚 康，研究员，博士生导师，E-mail: yaokang@isa.ac.cn

性，不会显示出有毒的特性。

成人对 AKG 的摄入充足，而在衰老阶段 AKG 的摄入无法满足机体需要[1]。在细胞代谢中，不可能利用 TCA 循环中的 AKG 合成氨基酸，为此，必须提供 AKG 作为纯膳食补充剂。研究表明，AKG 在小肠近端比远端吸收率更高，而且低 pH、亚铁离子（Fe^{2+}）或硫酸根离子（SO_4^{2-}）可以增强 AKG 吸收[2]。事实上，AKG 在机体内存在的时间很短，这可能依赖于肠上皮细胞和肝脏中的快速代谢[2]。超过 60%肠内 AKG 以不同形式通过肠道，且不会被完全氧化[3]。在肠细胞中，AKG 可以转化为脯氨酸、亮氨酸和其他氨基酸[4]。此外，AKG 作为膳食补充剂，可显著增加血液中胰岛素、生长激素(growth hormone，GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1，IGF-1)等激素的水平[5-6]，而且 AKG 的所有衍生物（例如谷氨酰胺或谷氨酸）在跨越肠道上皮时立即被转化为 CO_2[7]。正因为 AKG 在细胞能量代谢中发挥关键作用并参与多种代谢途径，因此，本文旨在对 AKG 的生理功能及其在动物生产领域的应用进行综述，以促进人们对 AKG 的理解，为 AKG 在动物营养调控和生产实践中的应用提供理论依据。

1　AKG 的生理功能

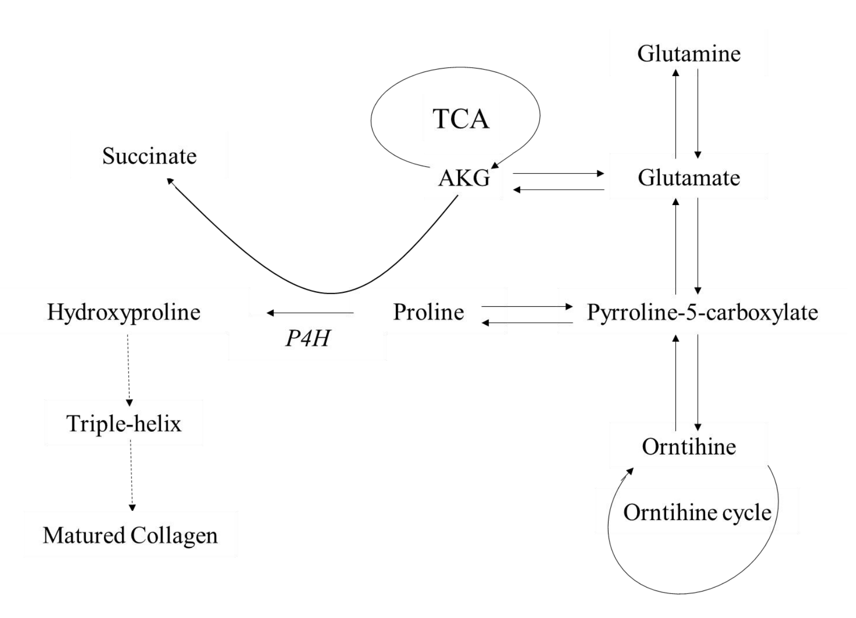
1.1　促进蛋白质合成

AKG 及相关复合物谷氨酰胺、谷氨酸及鸟氨酸-AKG，已经在老年病及术后运动恢复所需营养等方面推广应用；AKG 有利于改善烧伤病人的负氮平衡和短暂性局部缺血及放疗病人受损小肠的恢复，还能影响透析病人的氨基酸代谢[8]。在细胞代谢中，AKG 是谷氨酰胺和谷氨酸的重要来源，它能刺激肌肉蛋白质合成，抑制蛋白质降解，而且还是胃肠道细胞的重要代谢燃料；在手术后膳食补充 AKG 能改善负氮平衡，增加肌肉中蛋白质的合成[9]。谷氨酰胺是生物体内所有类型细胞的能量来源，占总氨基酸池的 60%以上，因此，AKG 作为谷氨酰胺的前体，是肠道细胞能量的主要来源，也是肠道细胞和其他快速分裂细胞的优选底物。另外，从骨组织中神经纤维释放的谷氨酸，是由肝静脉周围干细胞中 AKG 还原胺化合成[10]，并且能够促进脯氨酸的合成，其在胶原蛋白的合成中起着关键作用[11]。在肝脏中，谷氨酰胺作为尿素合成、糖异生和急性期蛋白质合成的前体，在组织器官之间氮和碳的交流中起重要作用。谷氨酰胺一直被认为是非必需氨基酸，但在分解代谢状态和压力下，它是胃肠道细胞的重要燃料来源，可以迅速分裂免疫系统中的白细胞和巨噬细胞，尽管在肌肉组织有明显的释放，但是可迅速耗尽[12]。研究表明，AKG 能够增加 Fe^{2+}的吸收，因此，AKG 及其衍生物对于缺乏 Fe^{2+}快速生长的动物和人类促进 Fe^{2+}的吸收发挥重要作用[2]。而且 AKG、抗坏血酸和 Fe^{2+}还可以通过脯氨酰水解酶将肽结合的脯氨酸羟化为羟脯氨酸，增加了胶原蛋

白向胶原和骨基质的转化[13]。此外，Yao 等[14]研究表明，AKG 可以抑制猪肠道上皮细胞谷氨酰胺降解，并通过激活雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR)信号通路，促进蛋白质合成。因此，AKG 在细胞和生物体蛋白质合成过程中具有重要作用。

1.2 促进骨骼发育

前期研究表明，AKG 通过各种机制参与胶原蛋白代谢，其主要机制如图 1 所示。首先，AKG 是脯氨酰-4-羟化酶(prolyl-4-hydroxylase，P4H)的一个辅因子。P4H 位于内质网(endoplasmic reticulum，ER)内，并催化 4-羟脯氨酸的生成，其对胶原蛋白三螺旋的产生至关重要。由于没有羟基化的脯氨酸具有重复氨基酸基序列，因此，导致胶原蛋白三螺旋形成不完全。而错误折叠的三螺旋蛋白不能够分泌到细胞质中，随后在 ER 中降解[15]。其次，AKG 可通过谷氨酸增加脯氨酸残基池促进胶原蛋白合成[16-17]，而且约 25%的膳食 AKG 在肠上皮细胞中转化为脯氨酸[11]。脯氨酸是胶原蛋白合成的主要底物，在胶原蛋白代谢中起着核心作用。如图 1 所示，脯氨酸是通过吡咯啉 5-羧酸酯(pyrroline 5-carboxylate，P5C)的转化而形成的，P5C 是脯氨酸、鸟氨酸和谷氨酸之间相互转化的中间体。据报道，P5C 除了通过 P5C 途径成为脯氨酸残基的来源之外，还可以通过脯氨酸肽酶激活胶原蛋白产生[6]。事实上，P5C 途径是在胶原蛋白合成期间脯氨酸池的一个小贡献者，脯氨酸的主要来源是从胶原蛋白降解产物中得到的[18]。因此，作为 P5C 前体的 AKG 也与细胞和生物体中的脯氨酸代谢密切相关。



Succinate：琥珀酸盐；TCA：三羧酸 tricarboxylic acid；AKG：α-酮戊二酸 alpha-ketoglutarate；Glutamine：谷氨酰胺；Glutamate：谷氨酸；Pyrroline-5-carboxylate：吡咯啉 5-羧酸酯；Orntihine：鸟氨酸；Orntihine cycle：鸟氨酸循环；Proline：脯氨酸；P4H：

脯氨酰-4-羟化酶 prolyl-4-hydroxylase；Hydroxyproline：羟脯氨酸；Triple-helix：三螺旋；Matured collagen：成熟胶原蛋白。

图 1 AKG 在胶原蛋白产生过程中的机制

Fig.1 Mechanism of AKG in collagen production

在对生长猪进行的一项研究中，与对照组相比，经肠内 AKG 施用使门静脉和动脉血液中的脯氨酸水平分别提高 45％和 20％。因此，肠内 AKG 被认为可以增加骨组织的形成[11，19]。此外，AKG 对骨组织的影响，可能是与其对生物体内分泌系统的影响有关。谷氨酰胺和谷氨酸转化为鸟氨酸，进一步合成精氨酸，鸟氨酸和精氨酸均能够刺激 GH 和 IGF-1 的分泌[20-21]。众所周知，GH-IGF-1 轴是促进动物骨骼生长和发育的主要调控因素[22]。AKG 也可能通过谷氨酸-谷氨酸受体(glutamate-glutamate receptors，GluR)的相互作用影响骨骼结构。在成骨细胞[23]和破骨细胞[24]中已经证明了 GluR 的存在，且 Spencer 等[25]证实了其在骨骼系统代谢中的意义。此外，有初步证据表明膳食 AKG 可以消除大鼠卵巢切除和睾丸切除术诱导的骨基质减少[26-27]。根据以上的研究，我们可以推测 AKG 可能在胶原蛋白代谢中发挥重要作用，然而 AKG 是否直接对胶原蛋白的合成产生影响尚待探究。

1.3 调节免疫系统

AKG 也被称为免疫营养因子，其在免疫代谢中发挥重要作用[28]。夏利宁等[29]对断奶大鼠的研究表明，中草药与 AKG 联合使用可以明显升高 T 淋巴细胞数量，并且提高断奶大鼠的脾脏系数，促进脾脏增生，增强脾脏的免疫功能。AKG 作为饲料添加剂可以增加小肠上皮淋巴结面积和增加肠道免疫球蛋白 A 的分泌，而且 AKG 结合中草药还可以提高机体的体液免疫、细胞免疫和非特异性免疫[30]。此外，正如前面所述，AKG 是提供谷氨酰胺和谷氨酸的重要来源，被认为是谷氨酰胺的同源物和衍生物[31]。谷氨酰胺是淋巴细胞和巨噬细胞的重要燃料。巨噬细胞和嗜中性粒细胞参与早期的非特异性宿主防御反应[32]。膳食补充谷氨酰胺增加了烧伤或手术后患者中性粒细胞的体外杀菌活性[33-34]。因此，AKG 作为谷氨酰胺同源物，能够增强免疫特性，提高免疫细胞和嗜中性粒细胞的活性和吞噬作用。

1.4 调节衰老

最近的一项研究表明，AKG 可以通过抑制 ATP 合成酶和 mTOR 延缓衰老并延长线虫寿命约 50％(图 2)[1]。同时，也发现 AKG 不仅延长了寿命，而且延缓了与年龄相关的表型，例如协调肢体运动迅速下降，这提示 AKG 在机体衰老中具有潜在应用价值。然而，迄今为止，AKG 是如何抑制 ATP 合成酶和 mTOR 以达到延长生物体寿命的机制尚未见报道。

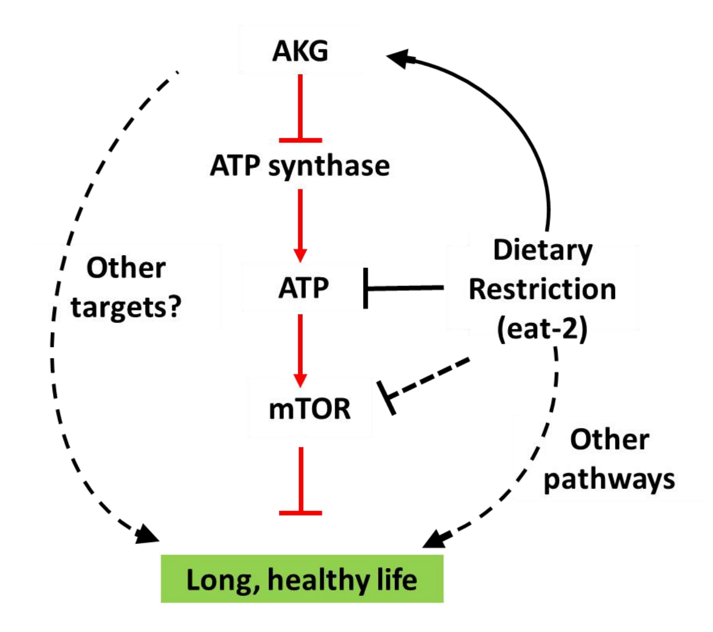
线粒体 ATP 合成酶是一种生物体内能量代谢的关键酶，是天然存在的分子旋转马达，

为细胞生命活动提供所需能量，在生命体中具有重要作用[35]。Chin 等[1]研究发现，通过 AKG 延长寿命，则需要 ATP 合成酶亚基β，并且依赖于 mTOR 下游的靶标。Lomenick 等[36]利用一种小分子目标识别策略，称为药物亲和反应稳定的靶标，发现 ATP 合成酶亚基β是 AKG 的新型结合蛋白。AKG 抑制 ATP 合成酶，导致线粒体和哺乳动物细胞中 ATP 含量降低，耗氧量减少和自噬增加，类似于 ATP 合成酶 2 的失活。据推测，AKG 可能主要通过靶向 ATP 合成酶 2 延长寿命。此外，前期的研究还表明，线粒体功能的完全丧失是有害的，但也证明了电子传递链的部分抑制延长了线虫的寿命[37-38]。因此，AKG 可能通过抑制 ATP 合成酶，从而达到延长寿命是完全可能的。

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于磷酸肌醇相关激酶家族成员，是雷帕毒素的靶分子，调节所有真核细胞的生长和代谢。之前的研究已经证明，抑制 mTOR 活性可以延缓衰老过程，如酵母[39]、蠕虫[40]、果蝇[41]和基因突变的小鼠[42]。AKG 不能直接与 mTOR 相互作用，而是主要通过抑制 ATP 合成酶来降低 mTOR 途径的活性（图 2）。AKG 调节寿命部分依赖于 AMP 激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase，AMPK)和叉头状转录因子(FoxO)[43]。AMPK 是一种进化上保守的细胞能量传感器，在机体衰老和寿命中具有关键作用[44]。

当 AMP/ATP 值升高时，AMPK 被激活，随后，活化的 AMPK 通过激活 mTOR 抑制因子 TSC2 磷酸化而抑制 mTOR 信号传导，从而调节细胞的能量代谢[45]。FoxO 蛋白是叉头转录因子家族的亚基，其介导胰岛素和生长因子对机体的多种生理功能(包括细胞增殖、凋亡和代谢)具有关键作用[46-48]。所以，与在 AKG 调节寿命中 mTOR 的意义一样，FoxO 是一种通过对降低 mTOR 信号的响应延长寿命所必需的转录因子[49]，这对于 AKG 调节的寿命同样重要。此外，通过抑制 mTOR 活性[50-51]和饮食限制[52]，在用 AKG 处理的蠕虫中自噬显著增加。所以，AKG 处理和 mTOR 失活延长寿命即通过相同的途径(AKG 的作用或通过 mTOR 上游)也通过独立机制或集中于下游效应器平行途径[1]。

此外，通过对饥饿的酵母和细菌[53]以及饥饿的鸽子肝脏[54]和运动后的人体[55]进行研究发现，AKG 的生理水平提高。这种 AKG 水平提高的生化基础可以解释为基于饥饿的补缺糖异生作用，从而激活肝脏中谷氨酸连接转氨酶以产生来自氨基酸分解代谢的碳。Chin 等[1]研究表明，饥饿的线虫中 AKG 水平升高，且 AKG 不延长饮食限制动物的寿命。这些研究结果提示，AKG 是一种通过饥饿或者饮食限制介导寿命延长的关键代谢调节物(图 2)。这也表明了一般代谢物，一般的细胞能量发生器和调节机体寿命的饮食限制之间新的分子联系，从而为我们提供了一个预防和治疗老年疾病的新策略。



AKG：α-酮戊二酸 alpha-ketoglutarate；ATP synthase：ATP 合成酶；mTOR：雷帕霉素靶蛋白 mammalian target of rapamycin；Other targets：其他靶标；Dietary restriction （eat-2）：饮食限制（线虫）；Other pathways：其他路径；Long, healthy life：长寿、健康生命。

图 2　AKG 调节寿命模型

Fig.2　Model of AKG-mediated longevity

1.5 其他功能

目前，关于 AKG 的研究主要集中在动物机体蛋白质合成，骨骼发育以及医学上(如创伤、手术后病人和臀部替换病人等)。近年来，随着人们对其研究的深入，也发现了一些新的特殊功能。在一项关于大鼠毒理的研究中，Bhattacharya 等[56]研究发现，用 AKG 处理氰化物可以明显消除氰的毒性，这个结果提示 AKG 可以作为氰的解毒剂。Bayliak 等[57]研究表明，AKG 可以通过提高黑腹果蝇的抗氧化能力和氨基酸合成来提高耐寒性。Yang 等[58]研究发现，AKG 能够调节 PR 结构域蛋白 16 启动子的 DNA 脱甲基化。此外，AKG 在缓解氧化应激损伤方面具有重要作用[59]。AKG 还能促进人类多潜能干细胞和胚胎干细胞的增值分化[60-61]。

2　AKG 在动物生产中的应用

大量研究表明，AKG 在维持总氮平衡、降低氮损失及促进蛋白质合成中起重要作用。以大鼠为研究对象，在饲粮中补充 215 μmol AKG 可显著降低氮损失，增加氮沉积[62]。此研究结果被 Piva 等[63]进一步证实，其发现无氮饲粮中添加 AKG(3 和 6 g/kg)可使尿氮含量减少 18%。Prandini 等[64]研究发现，饲粮中添加 AKG(3～6 g/kg)可显著降低内源性尿氮的损失，且有降低内源性粪氮的趋势。Chen 等[65]研究表明，饲粮中添加 1%AKG 可以改善生长猪生

长性能，提高氮的利用率，且降低氮的排放。Wang 等[66]研究表明，饲料中添加 1%AKG 可以改善杂交鲟鱼生长性能，促进谷氨酰胺合成和氨基酸代谢。位莹莹等[67]研究发现，低蛋白质饲料中添加 AKG(7.5 和 15.0 g/kg)有利于促进松浦镜鲤肝脏和胰脏氨基酸代谢，提高蛋白质利用率，促进蛋白质合成。在断奶前和断奶后，AKG 的添加有效地促进了仔猪胶原蛋白的合成[68]。另外，膳食 AKG(2 g/kg)可以有效改善手术后及烧伤病人体内的负氮平衡，促进肌肉中蛋白质的合成[69]。

AKG 在机体骨骼发育和骨矿物质沉积等生理过程有重要作用。羔羊出生 2 周后口服 AKG[0.1 g/(kg BW·d)]可以提高骨骼矿化及小梁骨和皮质骨的骨密度[20]。新生公羊羔长期（146 d）饲喂 AKG[0.1 g/(kg BW·d)]，结果显示，胫骨重量和长度以及皮质骨矿物质密度增加，胫骨最大弹性强度和极限强度分别提高 10%和 8%[70]。而仔猪在出生后，饲喂 AKG[0.4 g/(kg BW·d)]增加了皮质骨密度以及股骨几何和机械性能[71]。Andersen 等[72]研究表明，出生 21～24 d 的仔猪长期饲喂 AKG[0.1 g/(kg BW·d)]，其股骨矿物质密度和血浆雌激素水平显著提高。另外，在饲粮中联合添加 AKG 和β-羟基-β-甲基丁酸可显著提高仔猪生长性能，改善血液氨基酸水平，增加骨重量和皮质骨矿物质密度[73]。在对火鸡的研究中，Tatara 等[74]研究表明，长期(14 周)饲喂 AKG[0.4 g/(kg BW·d)]显著增加了股骨和胫骨骨矿物质密度、横截面积、最大弹性强度和极限强度。进一步研究发现，饲喂 AKG[0.4 g/(kg BW·d)]也显著增加了桡骨重量、骨长度、骨矿物质密度、横截面积、最大弹性强度和极限强度，同时提高了血液谷氨酰胺、脯氨酸和亮氨酸的浓度[75]。在对人进行的研究中，膳食 AKG 对骨组织也有类似影响[13,21]。膳食 AKG 在维持绝经后妇女骨量和降低骨转换方面有潜在的益处[13]。以上这些研究表明 AKG 对骨骼代谢的调节有积极作用，提示其可能用于治疗骨质疏松。

此外，Schlegel 等[76]研究表明，膳食补充 AKG 可以限制大鼠损伤后的细菌传播和代谢变化，因此可用于保护肠道黏膜。Hou 等[77]研究表明，饲粮中添加 1%AKG 可以缓解脂多糖诱导仔猪肠道黏膜损伤，并促进小肠吸收。胡泉舟[78]报道指出，饲粮中添加 1%AKG 能提高仔猪的平均日增重。王金泉等[79]研究发现，中草药和 AKG 共同作为饲料添加剂比单独使用对断奶仔猪的促生长效果更明显，饲料回报率更高。刘少娟等[80]研究也表明，无抗饲粮中联合添加 1%AKG 和 1%大蒜素可通过改善肠道形态结构，提高猪对粗蛋白质、钙和磷等养分的消化吸收能力，促进肠道健康，进而改善生长猪的生长性能。Chen 等[81]研究发现，饲粮中添加 1%AKG 能够促进生长猪肠道有益菌的生长，改善肠道微生物菌群，调节挥发性脂肪酸产生，降低肠道氨水平，从而提高生长性能。以肉仔鸡为研究对象，余亲平等[82]研究发现，饲粮中添加 0.7%AKG 可显著提高 2 周龄肉仔鸡的体重及 1～2 周龄的平均日增重，

其促生长效果比添加 0.7%谷氨酰胺好。饲粮中添加 0.5%AKG 可促进热应激肉鸡肠道黏膜细胞生长，提高肠道抗氧化能力，并改善肠道能量代谢状况[83]。因此，众多研究表明 AKG 在维持动物和人类健康中具有重要作用。

迄今为止，AKG 在动物生产上的应用仍然处在初步探索阶段，若想取得理想的效果，有必要进行深入研究，可以从以下几个方面进行研究：1)AKG 在动物肠道内的吸收以及代谢情况；2)外源性 AKG 对机体组织内 AKG 以及氨基酸代谢的影响；3)AKG 对其他物质(中草药提取物、有机酸、植酸酶、益生素和维生素等)协同作用效果及机制；4)AKG 作为一种酸化剂，评价其作为一种抗生素替代物的应用潜力。

3 小　结

综上所述，AKG 的生理意义是多方面的，并不是所有的代谢途径都已经确立。AKG 促进骨骼系统发育的机制与谷氨酸受体激活，脯氨酸产生骨胶原蛋白和 17β-雌二醇可能的抗分解代谢和合成代谢作用有关[70]，而这种影响可能是多因素的。此外，AKG 的积极影响可能有望改善早产和低出生体重新生儿的胸部功能和内脏器官保护[20]。根据目前的研究表明，AKG 可能在预防和治疗人类和动物代谢性骨疾病中发挥重要作用。因此，需要进一步研究 AKG 的功能，阐明 AKG 的作用机制，探索其在人类社会或其他领域的应用潜力。在衰老方面，一些令人振奋的发现表明，雷帕霉素受体复合体 1 参与包括糖尿病、肥胖、心脏病和癌症等在内的大量人类疾病[84-85]。衰老是这些疾病的共同威胁因素，并且已经揭示了细胞衰老、疾病和机体衰老之间的联系机制是通过 mTOR[41,86]。因此，AKG 代谢可抑制 mTOR 信号的功能，表明 AKG 可能在抑制肿瘤中发挥重要作用。

参考文献：

[1] CHIN R M,FU X D,PAI M Y,et al.The metabolite alpha-ketoglutarate extends lifespan by inhibiting the ATP synthase and TOR[J].Nature,2014,510(7505):397–401.

[2] DAKEK M,KRUSZEWSKA D,FILIP R,et al.α-ketoglutarate (AKG) absorption from pig intestine and plasma pharmacokinetics[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2005,89(11/12):419–426.

[3] JUNGHANS P,DERNO M,PIERZYNOWSKI S,et al.Intraduodenal infusion of α-ketoglutarate decreases whole body energy expenditure in growing pigs[J].Clinical Nutrition,2006,25(3):489–496.

[4] LAMBERT B D,FILIP R,STOLL B,et al.First-pass metabolism limits the intestinal absorption

of enteral α-ketoglutarate in young pigs[J].Journal of Nutrition,2006,136(11):2779–2784.

[5] CYNOBER L.Ornithine α-ketoglutarate as a potent precursor of arginine and nitric oxide:a new job for an old friend[J].The Journal of Nutrition,2004,134(10):2858S–2862S.

[6] SON E D,CHOI G H,KIM H,et al.Alpha-ketoglutarate stimulates procollagen production in cultured human dermal fibroblasts,and decreases UVB-induced wrinkle formation following topical application on the dorsal skin of hairless mice[J].Biological and Pharmaceutical Bulletin,2007,30(8):1395–1399.

[7] HARRISON A P,PIERZYNOWSKI S G.Biological effects of 2-oxoglutarate with particular emphasis on the regulation of protein,mineral and lipid absorption/metabolism,muscle performance,kidney function,bone formation and cancerogenesis,all viewed from a healthy ageing perspective state of the art-review article[J].Journal of Physiology and Pharmacology,2008,59（Suppl.1）:91–106.

[8] RIEDEL E,NÜNDEL M,HAMPL H.α-ketoglutarate application in hemodialysis patients improves amino acid metabolism[J].Nephron,1996,74(2):261–265.

[9] JONES C,PALMER T E A,GRIFFITHS R.Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition[J].Nutrition,1999,15(2):108–115.

[10] STOLL B,MCNELLY S,BUSCHER H P,et al.Functional hepatocyte heterogeneity in glutamate,aspartate and α-ketoglutarate uptake:a histoautoradiographical study[J].Hepatology,1991,13(2):247–253.

[11] KRISTENSEN N B,JUNGVID H,FERNANDEZ J A,et al.Absorption and metabolism of α-ketoglutarate in growing pigs[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2002,86(7/8):239–245.

[12] ŚLIWA E,DOBROWOLSKI P,TATARA M R,et al.Alpha-ketoglutarate protects the liver of piglets exposed during prenatal life to chronic excess of dexamethasone from metabolic and structural changes[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2009,93(2):192–202.

[13] TOCAJ A,FILIP R,LINDERGARD B,et al.α-ketoglutarate (AKG) inhibit osteoporosis development in postmenopausal women[J].Journal of Bone and Mineral Research,2003,18:S267–S267.

[14] YAO K,YIN Y L,LI X L,et al.Alpha-ketoglutarate inhibits glutamine degradation and

enhances protein synthesis in intestinal porcine epithelial cells[J].Amino Acids,2012,42(6):2491–2500.

[15] LAMANDE S R,BATEMAN J F.Procollagen folding and assembly:the role of endoplasmic reticulum enzymes and molecular chaperones[J].Seminars in Cell & Developmental Biology,1999,10(5):455–464.

[16] WU G Y,FANG Y Z,YANG S,et al.Glutathione metabolism and its implications for health[J].The Journal of Nutrition,2004,134(3):489–492.

[17] KORKMAZ A,YURDAKÖK M,YIĞIT S,et al.Long-term enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants:effects on growth parameters[J].Turkish Journal of Pediatrics,2007,49(1):37–44.

[18] KARNA E,SZOKA L,PALKA J A.The mechanism of hydralazine-induced collagen biosynthesis in cultured fibroblasts[J].Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology,2013,386(4):303–309.

[19] BELLON G,CHAQOUR B,WEGROWSKI Y,et al.Glutamine increases collagen gene transcription in cultured human fibroblasts[J].Biochimica et Biophysica Acta：Molecular Cell Research,1995,1268(3):311–323.

[20] HARRISON A P,TYGESEN M P,SAWA-WOJTANOWICZ B,et al.α-ketoglutarate treatment early in postnatal life improves bone density in lambs at slaughter[J].Bone,2004,35(1):204–209.

[21] FAYH A P,FRIEDMAN R,SAPATA K B,et al.Effect of *L*-arginine supplementation on secretion of human growth hormone and insuline-like growth factor in adults[J].Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia,2007,51(4):587–592.

[22] GIUSTINA A,MAZZIOTTI G,CANALIS E.Growth hormone,insulin-like growth factors,and the skeleton[J].Endocrine Reviews,2008,29(5):535–559.

[23] GU Y,GENEVER P G,SKERRY T M,et al.The NMDA type glutamate receptors expressed by primary rat osteoblasts have the same electrophysiological characteristics as neuronal receptors[J].Calcified Tissue International,2002,70(3):194–203.

[24] MENTAVERRI R,KAMEL S,WATTEL A,et al.Regulation of bone resorption and osteoclast survival by nitric oxide:possible involvement of NMDA-receptor[J].Journal of Cellular Biochemistry,2003,88(6):1145–1156.

[25] SPENCER G J,MCGRATH C J,GENEVER P G.Current perspectives on NMDA-type glutamate signaling in bone[J].The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2007,39(6):1089–1104.

[26] RADZKI R P,BIENKO M,PIERZYNOWSKI S G.Anti-osteopenic effect of alpha-ketoglutarate sodium salt in ovariectomized rats[J].Journal of Bone and Mineral Metabolism,2012,30(6):651–659.

[27] DOBROWOLSKI P J,PIERSIAK T,SURVE V V,et al.Dietary α-ketoglutarate reduces gastrectomy-evoked loss of calvaria and trabecular bone in female rats[J].Scandinavian Journal of Gastroenterology,2008,43(5):551–558.

[28] ZIEGLER T R,DAIGNAULT N M.Glutamine regulation of human immune cell function[J].Nutrition,2000,16(6):458–459.

[29] 夏利宁,陶刚,王凤英,等.改进型中草药 921 合剂结合α-酮戊二酸对断奶大鼠肠道免疫的影响[J].新疆农业大学学报,2004,27(2):91–95.

[30] 王蕾,吴信,付大波.α-酮戊二酸对动物肠道黏膜作用的研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2010(11):36–37.

[31] TAPIERO H,MATHAÉ G,COUVREUR P,et al. Ⅱ.Glutamine and glutamate[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2002,56(9):446–457.

[32] ZIMMERMAN J J,RINGER T V.Inflammatory host responses in sepsis[J].Critical Care Clinics,1992,8(1):163–189.

[33] OGLE C K,OGLE J D,MAO J X,et al.Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils[J].Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,1994,18(2):128–133.

[34] FURUKAWA S,SAITO H,INOUE T,et al.Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients *in vitro*[J].Nutrition,2000,16(5):323–329.

[35] BOYER P D.The ATP synthase-a splendid molecular machine[J].Annual Review of Biochemistry,1997,66:717–749.

[36] LOMENICK B,HAO R,JONAI N,et al.Target identification using drug affinity responsive target stability (DARTS)[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2009,106(51):21984–21989.

[37] TSANG W Y,SAYLES L C,GRAD L I,et al.Mitochondrial respiratory chain deficiency in *Caenorhabditis* elegans results in developmental arrest and increased life span[J].Journal of Biological Chemistry,2001,276(34):32240–32246.

[38] LEE S S,LEE R Y,FRASER A G,et al.A systematic RNAi screen identifies a critical role for mitochondria in *C. elegans* longevity[J].Nature Genetics,2003,33(1):40–48.

[39] KAEBERLEIN M,BURTNER C R,KENNEDY B K.Recent developments in yeast aging[J].PLoS Genetics,2007,3(5):e84.

[40] VELLAI T,TAKACS-VELLAI K,ZHANG Y,et al.Genetics:influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*[J].Nature,2003,426(6967):620.

[41] KAPAHI P,ZID B.TOR Pathway:linking nutrient sensing to life span[J].Science of Aging Knowledge Environment,2004,2004(36):PE34.

[42] SELMAN C,TULLET J M A,WIESER D,et al.Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life Span[J].Science,2009,326(5949):140–144.

[43] URBAN J,SOULARD A,HUBER A,et al.Sch9 is a major target of TORC1 in *Saccharomyces cerevisiae*[J].Molecular Cell,2007,26(5):663–674.

[44] HARDIE D G,ROSS F A,HAWLEY S A.AMPK:a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J].Nature Reviews Molecular Cell Biology,2012,13(4):251–262.

[45]TOIVONEN J M,WALKER G A,MARTINEZ-DIAZ P,et al.No influence of *Indy* on lifespan in *Drosophila* after correction for genetic and cytoplasmic background effects[J].PLoS Genetics,2007,3(6):e95.

[46] GROSS D N,WAN M,BIRNBAUM M J.The role of FoxO in the regulation of metabolism[J].Current Diabetes Reports,2009,9(3):208–214.

[47] WANG Y,ZHOU Y M,GRAVES D T.FOXO transcription factors:their clinical significance and regulation[J].Biomed Research International,2014,2014:925350.

[48] WEBB A E,BRUNET A.FOXO transcription factors:key regulators of cellular quality control[J].Trends in Biochemical Sciences,2014,39(4):159–169.

[49] SHEAFFER K L,UPDIKE D L,MANGO S E.The target of rapamycin pathway antagonizes *pha-4/FoxA* to control development and aging[J].Current Biology,2008,18(18):1355–1364.

[50] WULLSCHLEGER S,LOEWITH R,HALL M N.TOR signaling in growth and metabolism[J].Cell,2006,124(3):471–484.

[51] STANFEL M N,SHAMIEH L S,KAEBERLEIN M,et al.The TOR pathway comes of age[J].Biochimica et Biophysica Acta:General Subjects,2009,1790(10):1067–1074.

[52] MELÉNDEZ A,TALLOCZY Z,SEAMAN M,et al.Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C.* elegans[J].Science,2003,301(5638):1387–1391.

[53] BRAUER M J,YUAN J,BENNETT B D,et al.Conservation of the metabolomic response to starvation across two divergent microbes[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2006,103(51):19302–19307.

[54] KAMINSKY Y G,KOSENKO E A,KONDRASHOVA M N.Metabolites of citric acid cycle,carbohydrate and phosphorus metabolism,and related reactions,redox and phosphorylating states of hepatic tissue,liver mitochondria and cytosol of the pigeon,under normal feeding and natural nocturnal fasting conditions[J].Comparative Biochemistry and Physiology Part B:Comparative Biochemistry,1982,73(4):957–963.

[55] BRUGNARA L,VINAIXA M,MURILLO S,et al.Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus[J].PLoS One,2012,7(7):e40600.

[56] BHATTACHARYA R,RAO P,SINGH P,et al.Biochemical,oxidative and histological changes caused by sub-acute oral exposure of some synthetic cyanogens in rats:ameliorative effect of α-ketoglutarate[J].Food and Chemical Toxicology,2014,67:201–211.

[57] BAYLIAK M M,LYLYK M P,SHMIHEL H V,et al.Dietary alpha-ketoglutarate increases cold tolerance in *Drosophila melanogaster* and enhances protein pool and antioxidant defense in sex-specific manner[J].Journal of Thermal Biology,2016,60:1–11.

[58]YANG Q Y,LIANG X W,SUN X F,et al.AMPK/α-ketoglutarate axis dynamically mediates DNA demethylation in the *Prdm*16 promoter and brown adipogenesis[J].Cell Metabolism,2016,24(4):542–554.

[59] REINOSO C A,AUGER C,APPANNA V D,et al.Tellurite-exposed *Escherichia coli* exhibits increased intracellular α-ketoglutarate[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2012,421(4):721–726.

[60] TESLAA T,CHAIKOVSKY A C,LIPCHINA I,et al.α-ketoglutarate accelerates the initial differentiation of primed human pluripotent stem cells[J].Cell Metabolism,2016,24(3):485–493.

[61] HWANG I Y,KWAK S,LEE S,et al.Psat1-dependent fluctuations in α-ketoglutarate affect the

timing of ESC differentiation[J].Cell Metabolism,2016,24(3):494–501.

[62] JEEVANANDAM M,ALI M R,RAMIAS L,et al.Efficacy of ornithine-alpha-ketoglutarate (OKGA) as a dietary supplement in growing rats[J].Clinical Nutrition,1991,10(3):155–161.

[63] PIVA A,MORLACCHINI M,PRANDINI A,et al.Ketoglutaric acid reduces nitrogen losses in rats fed nitrogen-free diet[J].Digestive Physiology of Pigs,2001,24:101–103.

[64] PRANDINI A,MORLACCHINI M,SIGOLO S,et al.Anticatabolic activity of alpha-ketoglutaric acid in growing rats[J].Italian Journal of Animal Science,2012,11(3):e52.

[65] CHEN J S,WU F,YANG H S,et al.Growth performance,nitrogen balance,and metabolism of calcium and phosphorus in growing pigs fed diets supplemented with alpha-ketoglutarate[J].Animal Feed Science and Technology,2017,226:21–28.

[66] WANG L S,XU Q Y,WANG C A,et al.Effects of dietary α-ketoglutarate supplementation on the growth performance,glutamine synthesis and amino acid concentrations of juvenile hybrid sturgeon *Acipenser schrenckii* ♀×*A. baerii* ♂ fed high levels of soy protein concentrate[J].Animal Feed Science and Technology,2015,211:199–207.

[67] 位莹莹,徐奇友,李晋南,等.不同蛋白质水平饲料中添加α-酮戊二酸对松浦镜鲤生长性能、体成分和血清生化指标的影响[J].动物营养学报,2013,25(12):2958–2965.

[68] KOWALIK S,WAWRZYNIAK-GACEK A,PIERSIAK T,et al.Relation between growth and bone collagen content in young pigs; Effects of dietary α-ketoglutarate supplementation[J].Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy,2011,55(2):287–292.

[69] BLOMQVIST B I,HAMMARQVIST F,VON DER DECKEN A,et al.Glutamine and α-ketoglutarate prevent the decrease in muscle free glutamine concentration and influence protein synthesis after total hip replacement[J].Metabolism,1995,44(9):1215–1222.

[70] TATARA M R,TYGESEN M P,SAWA-WOJTANOWICZ B,et al.Bone development:the effect of short-term alpha-ketoglutarate administration on long-term mechanical properties of ribs in ram lambs[J].Small Ruminant Research,2007,67(2/3):179–183.

[71] KOWALIK S,ŚLIWA E,TATARA M R,et al.Influence of alpha-ketoglutarate on mineral density and geometrical and mechanical parameters of femora during postnatal life in piglets[J].Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy,2005,49(1):107–111.

[72] ANDERSEN N K,TATARA M R,KRUPSKI W,et al.The long-term effect of α-ketoglutarate,given early in postnatal life,on both growth and various bone parameters in

pigs[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2008,92(5):519–528.

[73] TATARA M R,KRUPSKI W,TYMCZYNA B,et al.Effects of combined maternal administration with alpha-ketoglutarate (AKG) and β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) on prenatal programming of skeletal properties in the offspring[J].Nutrition & Metabolism,2012,9:39.

[74] TATARA M R,PIERZYNOWSKI S G,MAJCHER P,et al.Effect of alpha-ketoglutarate (AKG) on mineralisation,morphology and mechanical endurance of femur and tibia in Turkey[J].Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy,2004,48(3):305–309.

[75] TATARA M R,BRODZKI A,KRUPSKI W,et al.Effects of alpha-ketoglutarate on bone homeostasis and plasma amino acids in turkeys[J].Poultry Science,2005,84(10):1604–1609.

[76] SCHLEGEL L,COUDRAY-LUCAS C,BARBUT F,et al.Bacterial dissemination and metabolic changes in rats induced by endotoxemia following intestinal *E. coli* overgrowth are reduced by ornithine α-ketoglutarate administration[J].The Journal of Nutrition,2000,130(12):2897–2902.

[77] HOU Y Q,WANG L,DING B Y,et al.Dietary α-ketoglutarate supplementation ameliorates intestinal injury in lipopolysaccharide-challenged piglets[J].Amino Acids,2010,39(2):555–564.

[78] 胡泉舟.α-酮戊二酸对断奶仔猪生长性能和肠道功能的影响[D].硕士学位论文.武汉:武汉工业学院,2008.

[79] 王金泉,项方献,姚刚.中草药结合AKG对断奶仔猪生长及消化吸收功能的影响[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2011,39(5):27–31.

[80] 刘少娟,陈家顺,康保聚,等.α-酮戊二酸和大蒜素对生长猪生长发育及养分表观消化率的影响[J].动物营养学报,2017,29(9):3193–3201.

[81] CHEN J H,YANG H H,LONG L N,et al.The effects of dietary supplementation with α-ketoglutarate on the intestinal microbiota,metabolic profiles,and ammonia levels in growing pigs[J].Animal Feed Science and Technology,2017,234:321–328.

[82] 余亲平,陈雁群,谢金蝉,等.日粮添加α-酮戊二酸对肉仔鸡生长性能及组织器官发育的影响[J].中国畜牧兽医,2010,37(10):10–14.

[83]晏利琼,廖满,谢佳倩,等.L-精氨酸和α-酮戊二酸对热应激肉鸡肠道吸收功能、抗氧化能力、能量代谢的影响[J].中国畜牧杂志,2016,52(15):33–41.

[84]INOKI K,GUAN K L.Complexity of the TOR signaling network[J].Trends in Cell Biology,2006,16(4):206–212.

[85] KATEWA S D,KAPAHI P.Role of TOR signaling in aging and related biological processes in *Drosophila melanogaster*[J].Experimental Gerontology,2011,46(5):382–390.

[86] BLAGOSKLONNY M V.Aging and immortality:quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition[J].Cell Cycle,2006,5(18):2087–2102.

Physiological Function of Alpha-Ketoglutarate and Its Application in Animal Production[i]

CHEN Jiashun[1,2] SU Wenxuan[3] KANG Baoju[1,2] ZHAO Yurong[1] FU Chenxing[1,4] YAO Kang[1,2*]

(1. *College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha* 410128, *China*; 2. *Hunan Provincial Engineering Research Center for Healthy Breeding of Livestock and Poultry, Key Laboratory of Agro-Ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha* 410125, *China*; 3. *College of Life Science and Environment, Hengyang Normal University, Hengyang* 421002, *China*; 4. *Hunan Collaborative Innovation Center for Utilization of Functional Ingredients from Botanicals, Hunan Agricultural University, Changsha* 410128, *China*)

Abstract: Alpha-ketoglutarate (AKG) is the central substance in the tricarboxylic acid cycle and it is also a bridge for amino acid and carbohydrate metabolism. As an ammonium ion scavenger, AKG is a source of glutamine that promotes muscle protein synthesis, inhibits protein degradation, and provides fuel for energy metabolism in gastrointestinal cells. AKG can produce proline via prolyl-4-hydroxylase, increase collagen synthesis, and promote the development of the skeletal system. In addition, AKG can inhibit ATP synthase and mammalian target of rapamycin to extend the longevity of *C. elegans*, which not only prolongs lifespan, but also delays age-related diseases. Besides, AKG plays a key role in eliminating toxicity, improving cold resistance, alleviating oxidative stress damage, and promoting the differentiation of human pluripotent stem cells. The objective of this article is to review the physiological functions of AKG and its application in animal production, which promotes people's understanding of AKG, providing theoretical basis

for the application of AKG in animal nutrition regulation and production practice, and calling for more research focus on AKG.

Key words: alpha-ketoglutarate; protein synthesis; skeletal development; immune system; physiological function; animal production

*Corresponding author, professor, E-mail: yaokang@isa.ac.cn

（责任编辑　田艳明）